

Item 242 – Hémochromatose

22

- | | |
|--|-----------------|
| I. PHYSIOLOGIE DE L'ABSORPTION DU FER | IV. TRAITEMENT |
| II. LES HÉMOCHROMATOSES | V. SURVEILLANCE |
| III. LES AUTRES CAUSES DE SURCHARGE EN FER
NON HÉMOCHROMATOSIQUES | VI. PRONOSTIC |

Objectifs pédagogiques

- ▮ Diagnostiquer une hémochromatose.
- ▮ Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

L'hémochromatose génétique (HG) est une maladie autosomale récessive responsable d'une hyperabsorption digestive de fer avec pour conséquence une accumulation progressive de fer dans l'organisme. Elle touche en particulier le foie (cirrhose et cancer), le pancréas (diabète) et le cœur (cardiomyopathie). Sa prévalence en France est de l'ordre de 5 pour mille.

L'HG est due à une mutation du gène HFE de type C282Y. À l'état homozygote, cette mutation donne l'HG. Il existe d'autres causes de surcharge ferrique non associées à une homozygotie C282Y.

I. PHYSIOLOGIE DE L'ABSORPTION DU FER

Le fer est présent dans l'organisme sous deux formes : fer ferreux et fer ferrique. Du fait de sa toxicité et de la formation possible de dérivés réactifs de l'oxygène, il n'existe pas à l'état libre mais sous forme de complexes. L'organisme possède 3 à 4 g de fer. La majorité du fer fonctionnel est sous forme héminique dans l'hémoglobine (2,5 g), la myoglobine, les cytochromes et certaines enzymes. Le fer non héminique est lié à la transferrine (ou sidérophiline) pour son transport et il est stocké sous forme de ferritine et d'hémosidérine (0 à 1 g).

Le fer est absorbé par voie digestive au niveau du duodénum (fig. 22.1 cahier quadri). 5 à 10 % seulement du fer alimentaire est absorbé, soit environ 1 mg/jour, ce qui compense les pertes quotidiennes. Le fer est absorbé par l'entérocyte soit sous forme de sel, soit directement sous forme d'hème. Le fer est d'abord réduit sous forme ferreuse au pôle apical des entérocytes, puis transporté à travers la membrane plasmique. L'hème est transporté par un autre mécanisme impliquant un récepteur spécifique. Le fer est libéré dans la cellule par l'hème oxygénase.

CONNAISSANCES – HÉMOCHROMATOSE

Il peut :

- être utilisé par la cellule ;
- être stocké sous forme de ferritine ;
- surtout être pris en charge par un autre transporteur, la ferroportine au pôle baso-latéral de l'entérocyte où il est réoxydé en fer ferrique par une ferroxidase appelée hephaestine. Il est ensuite pris en charge par la transferrine au niveau du plasma.

A. Transport sanguin et captation par les cellules périphériques

Une molécule de transferrine est capable de lier deux ions ferriques. La capacité totale de fixation du fer par la transferrine correspond à environ 3 fois la quantité de fer circulant, ce qui correspond à une saturation de la transferrine de 33 %. Un litre de sang contient environ 500 mg de fer.

La réserve de fer dans l'organisme est comprise entre 0 et 1 g de fer, essentiellement dans le foie, la moelle osseuse et la rate. Le fer étant toxique du fait de sa capacité à former des dérivés actifs de l'oxygène, il est stocké sous forme de ferritine et de façon plus accessoire, sous forme d'hémosidérine, forme dégradée de ferritine dans les lysosomes.

B. Régulation de l'absorption intestinale du fer (fig. 22.2 cahier quadri)

Les entérocytes reçoivent des signaux hormonaux déterminés par l'état des réserves en fer de l'organisme. C'est l'hepcidine qui joue ce rôle. La sécrétion d'hepcidine est en rapport avec une interaction dans le foie entre 3 protéines : la protéine HFE, le récepteur de la transferrine RTf 2, et l'hémojuvéline. La sécrétion d'hepcidine n'est plus assurée en cas de mutation homozygote C282Y. En son absence, l'absorption du fer de même que la sortie du fer des macrophages ne sont plus régulées (fig. 22.3 cahier quadri).

II. LES HÉMOCHROMATOSES

L'hémochromatose HFE est une maladie récessive autosomique caractérisée par une surcharge progressive de l'organisme en fer par défaut de régulation négative de l'absorption intestinale du fer. Le produit (protéine HFE) du gène responsable (gène HFE1) est muté au niveau de l'acide aminé 282 (C282Y : cystéine remplacée par une tyrosine), ce qui entraîne une perte de fonction. La mutation C282Y est trouvée à l'état homozygote chez 70 à 95 % des personnes atteintes de la maladie.

D'autres hémochromatoses beaucoup plus rares ont été individualisées :

- hémochromatose juvénile de type 2 en rapport avec une mutation sur l'hémojuvéline ou de l'hepcidine à transmission récessive ;
- hémochromatose de type 3 de transmission autosomique récessive très rare avec mutation d'un récepteur de la transferrine ;
- hémochromatose de type 4 de transmission autosomique dominante, due à une mutation du gène de la ferroportine. Sa sémiologie biologique est caractérisée par une discordance entre une hyperferritinémie importante et un coefficient de saturation de la transferrine normal ou légèrement augmenté.



A. Épidémiologie

En France, la fréquence des personnes homozygotes pour la mutation C282Y est de l'ordre de 1/200 à 1/10 000. La pénétrance est variée, proche de 100 % si l'on prend comme critère un coefficient de saturation de la transferrine > 45 % chez l'adulte, et de l'ordre de 50 % si l'on se fonde sur les signes cliniques. Ceci s'explique par l'interaction nécessaire avec d'autres facteurs d'absorption excessive de fer génétiques ou environnementaux.

Une mutation hétérozygote C282Y est observée chez 5 à 10 % de la population générale.

B. Histoire naturelle (fig. 22.3)

L'hémochromatose évolue en 4 phases :

- la première est totalement latente ;
- lors de la seconde, une surcharge en fer apparaît, asymptomatique, avec uniquement des anomalies biologiques. Le coefficient de saturation de la transferrine est d'abord augmenté, de façon isolée. La ferritinémie ne s'élève que dans un 2^e temps ;
- la troisième phase, symptomatique, est marquée par l'installation de la fatigue et des arthralgies. Elle apparaît à partir de l'âge de 20 à 30 ans ;
- la quatrième phase correspond à l'installation des lésions viscérales, en particulier une cirrhose. Elle est associée à une surcharge en fer importante. La phase 4 ne se manifeste en général qu'à partir de l'âge de 40 à 60 ans.

C. Circonstances de découverte

Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant :

- une asthénie isolée ;
- une arthropathie (arthrite chronique touchant souvent les 2^e et 3^e articulations métacarpo-phalangiennes : « la poignée de main douloureuse ») ;
- une élévation modérée de l'activité des aminotransférases ou des anomalies du bilan hépatique.

Le diagnostic est souvent réalisé dans le cadre du dépistage familial à un stade pré-symptomatique.

Enfin le diagnostic est porté devant les atteintes viscérales qui témoignent d'une forme tardive passée inaperçue associant :

- hépatomégalie ;
- mélanodermie (peau brune) ;
- diabète ;
- atteinte gonadique (difficultés sexuelles) ;
- atteinte cardiaque (dyspnée).

À âge égal, les femmes ont une surcharge en fer moindre que les hommes, en particulier avant la ménopause. Ceci est dû au cycle menstruel réalisant une « saignée » physiologique prévenant la surcharge en fer.

D. Signes cliniques

Le diagnostic ne devrait plus être posé au stade tardif de la maladie.

L'*asthénie* est fréquente, physique, psychique et également sexuelle. Les signes cutanés et phanériens sont dominés par la mélanodermie qui est en rapport avec la mélanine et non pas avec un dépôt de fer. Les anomalies des ongles sont classiques (coloration blanche, aplatissement ou incurvation). La dépilation, les cheveux fins et cassants sont en rapport avec l'hypogonadisme.

L'*atteinte ostéo-articulaire* est souvent révélatrice de la maladie. L'atteinte des petites articulations distales de la main est évocatrice. D'autres articulations peuvent être touchées (poignet, hanche, genou, épaule). La symptomatologie est de rythme inflammatoire. Des accès pseudo-goutteux peuvent survenir. Les signes radiologiques, sont une arthropathie sous-chondrale avec pincement de l'interligne articulaire, microgéodes, condensation sous-chondrale, avec possibles lésions de chondro-calcinose. Une ostéoporose est fréquente.

Le *diabète* est un signe tardif. Il est secondaire à la diminution de l'insulino-sécrétion du fait de la surcharge en fer des cellules bêta des îlots de Langerhans mais également aussi à l'insulinorésistance en lien avec la maladie hépatique.

L'*hypogonadisme* s'exprime par des troubles sexuels du type impuissance, diminution de la libido, atrophie testiculaire. Il s'agit d'un hypogonadisme hypogonadotrope en rapport avec la surcharge en fer au niveau de l'hypophyse. Chez la femme, il n'y a pas de ménopause précoce. Les autres atteintes endocriniennes (hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne), le plus souvent d'origine centrale, sont exceptionnelles.

L'*atteinte cardiaque* se traduit par des troubles du rythme et une insuffisance cardiaque, avec cardiomégalie, et atteinte de la fonction ventriculaire en échographie. Il s'agit d'une myocardiopathie dilatée, rarement restrictive.

L'*atteinte hépatique* se traduit par une hépatomégalie qui peut être marquée, affectant principalement le lobe gauche. Elle est rarement associée à une hypertension portale ou à une insuffisance hépatocellulaire. Les tests hépatiques sont peu ou pas perturbés. L'anomalie la plus fréquente est une augmentation modérée des transaminases prédominant sur l'ALAT, en général inférieure à 3 fois la normale. L'atteinte hépatique peut se compliquer d'une cirrhose, principalement lorsque des cofacteurs étiologiques de celle-ci sont présents (alcool, hépatite C ou syndrome métabolique, par exemple). La cirrhose constituée peut elle-même se compliquer d'un carcinome hépatocellulaire.

À l'exception de l'atteinte articulaire, les manifestations extrahépatiques augmentent en prévalence avec le niveau de surcharge en fer.

E. Diagnostic

1. Diagnostic de la surcharge en fer

L'augmentation de la saturation de la transferrine est le test le plus sensible. Cependant, ce test ne permet pas de quantifier l'importance de la surcharge. Il se produit d'importantes variations circadiennes (maximum le matin), ainsi que d'un jour à l'autre.

Un taux inférieur à 45 % permet d'écarter le diagnostic presque à 100 %. Si le coefficient de saturation de la transferrine est supérieur à 45 %, il faut confirmer sur un deuxième dosage la surcharge en fer.

La ferritinémie est proportionnelle au stock martial de l'organisme. Toutefois, il existe de nombreuses causes d'augmentation de la ferritinémie autres que l'hémochromatose (cf. diagnostic différentiel).

2. Diagnostic d'hémochromatose génétique

La présence de la mutation C282Y du gène HFE à l'état homozygote permet de confirmer le diagnostic d'hémochromatose génétique. Cette recherche se fait sur du sang total. Sa prescription doit suivre les règles de tout test génétique et notamment celle d'un conseil génétique au cours duquel sera recueilli le consentement écrit du malade.

a. Évaluation du retentissement viscéral chez une personne ayant une mutation C282Y à l'état homozygote

Au stade 0, sans symptôme, avec un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 45 % et une ferritinémie normale : aucun examen complémentaire ni de traitement n'est initialement justifié. Tous les 3 ans, interrogatoire, examen clinique, ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine permettent d'évaluer la progression de la surcharge en fer et ses conséquences.

Au stade 1, sans symptôme, avec un coefficient de saturation supérieur à 45 % mais une ferritinémie toujours normale : pas d'examen complémentaire, pas de traitement, et de façon plus rapprochée, chaque année, interrogatoire, examen clinique, ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine.

Au stade 2, sans symptômes, avec coefficient de saturation supérieur à 45 % et hyperferritinémie ainsi que pour les stades 3 et 4 avec expression clinique, il faut chercher les atteintes suivantes : pancréatique (glycémie à jeun), hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse), cardiaque (échographie pour les stades 3 et 4), gonadique (dosage de testostérone s'il s'agit d'un homme), osseuse (ostéodensitométrie en présence de cofacteurs d'ostéoporose tels qu'un hypogonadisme ou une ménopause). Une orientation vers un spécialiste est à conseiller en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan, tout particulièrement si la ferritinémie est supérieure à 1 000 µg/L.

3. Diagnostic des lésions hépatiques

La biopsie hépatique n'a d'indication qu'en cas de suspicion de cirrhose pour en préciser la sévérité pronostique. Lorsqu'il n'y a pas d'hépatomégalie, que la ferritinémie est inférieure à 1 000 µg/L et que l'activité de l'ASAT (non valable pour l'ALAT) est normale, le risque de cirrhose est pratiquement nul, ce qui permet d'éviter la réalisation d'une biopsie hépatique. Les marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique n'ont pas encore été validés dans l'hémochromatose.

L'imagerie hépatique par résonance magnétique nucléaire permet une estimation précise de la charge hépatique en fer (l'hyposignal du parenchyme hépatique lié au fer est corrélé à la charge intrahépatique). L'IRM permet de quantifier la surcharge en fer pour des surcharges hépatiques en fer supérieures à 2 fois la normale.

La biopsie hépatique, réalisée en cas de suspicion de cirrhose, avec coloration de Perls affirme la surcharge en fer, montre sa distribution hépatocytaire et sa prédominance périportale avec existence d'un gradient décroissant depuis les zones périportales jusqu'aux zones centro-lobulaires. Elle permet une évaluation semi-quantitative de l'excès en fer et apprécie le degré des lésions hépatiques en particulier, l'importance de la fibrose. Elle peut trouver des nodules dépourvus de fer (cherchés en IRM), traduisant un risque de transformation carcinomateuse. Elle permet enfin de déterminer la concentration intrahépatique en fer, étroitement corrélée avec les réserves en fer.

CONNAISSANCES – HÉMOCHROMATOSE

F. Conseil génétique

La présence de la mutation C282Y fait partie de la définition de l'hémochromatose HFE1. La pénétrance est estimée à 50 %. La recherche de la mutation C282Y est à envisager dans deux indications :

- dans un contexte individuel :
 - lors d'un bilan général, pour lequel une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine $> 45 \%$ a été découverte après exclusion des autres causes,
 - lors d'un bilan orienté si les signes cliniques, biologiques, d'imagerie ou d'histologie suggèrent une hémochromatose ;
- dans le cadre d'une famille comptant déjà un probant (sujet atteint dont la mutation est déjà mise en évidence), il est proposé aux apparentés du premier degré la détermination du coefficient de saturation de la transferrine, de la ferritinémie. Lorsqu'un dépistage familial est envisagé, il est recommandé d'accompagner systématiquement tout test génétique d'un dosage du coefficient de saturation et de la ferritinémie. La recherche de la mutation n'est faite chez le père et la mère du porteur qu'après mise en évidence d'une surcharge martiale biologique : pour la mère du proband, les dosages du coefficient de saturation et de la ferritinémie sont suffisants s'il n'existe pas de désir de grossesse ou si celle-ci est ménopausée. La recherche de la mutation ne doit pas être faite chez les mineurs.

Il faut expliquer au patient l'intérêt pour ses frères et sœurs, ses parents, ses enfants majeurs, et d'autres parents naturels de ses enfants, de participer à une enquête génétique. Attention : l'information des apparentés sur ce sujet relève du seul patient. Tout test génétique est à accompagner d'un dosage du coefficient de saturation de la transferrine et d'un dosage de la ferritinémie.

La recherche de la mutation est remboursée par la Sécurité sociale pour les malades ayant une perturbation du bilan martial ou un sujet apparenté à un porteur de la mutation C282Y. Les autres mutations ne sont remboursées que pour une personne présentant une mutation C282Y à l'état hétérozygote et ayant des signes cliniques ou biologiques d'hémochromatose.

III. LES AUTRES CAUSES DE SURCHARGE EN FER NON HÉMOCHROMATOSIQUES

Les surcharges en fer non hémochromatosiques recouvrent différents troubles héréditaires du métabolisme du fer et des surcharges acquises dites secondaires.

- Surcharges héréditaires :

– *hémochromatose juvénile de type 2 : mutation sur l'hémojuvéline ou de l'hepcidine, transmission récessive ;*
 – *hémochromatose de type 3 : mutation sur le récepteur 2 de la transferrine, transmission autosomique récessive très rare ;*
 – *hémochromatose de type 4, mutation de la ferroportine, transmission autosomique dominante, sémiologie biologique caractérisée par une discordance entre une hyperferritinémie importante et un coefficient de saturation de la transferrine normal ou légèrement augmenté.*

- Surcharges acquises :

- apport excessif en fer : polytransfusions, hémodialyse ;
- syndrome métabolique ;

- maladies chroniques du foie en particulier au stade de cirrhose (maladie alcoolique hépatique, stéatohépatite non alcoolique) ;
- porphyrie cutanée tardive ;
- maladies hématologiques « acquises » : dysérythropoïèses, anémies hémolytiques héréditaires.
- Autres causes d'hyperferritinémie (sans surcharge en fer) :
 - avec destruction cellulaire et relargage : origine hépatique (ex : hépatite), musculaire, médullaire ou hémolytique sanguine ;
 - avec augmentation de synthèse : inflammation, consommation d'alcool à risque ;
 - tumeurs malignes, et aussi : syndrome hyperferritinémie-cataracte ;
 - autres : hyperthyroïdie, thésaurismoses (maladie de Gaucher), syndrome d'activation macrophagique...).

Il est important dans les causes hépatiques d'individualiser le syndrome métabolique (SM) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH des Anglo-Saxons). Il s'agit là très probablement de la cause la plus fréquente d'hyperferritinémie, mais aussi d'augmentation de la gamma-GT et de cytolysse chronique. L'hyperferritinémie est observée dans près de 50 % des cas de SM. Le syndrome métabolique se définit par un index de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² ou un tour de taille supérieur à 94 cm chez l'homme, 80 cm chez la femme, et deux des critères suivants : glycémie élevée, hypertension artérielle, augmentation du cholestérol HDL, hypertriglycéridémie. Le SM est souvent responsable d'une stéatose ou stéatohépatite non alcoolique se manifestant par une cytolysse prédominant sur les transaminases ALAT, une fréquente augmentation des gamma-GT avec des phosphatases alcalines le plus souvent normales.

L'insulinémie peut être élevée, ou normale, mais très souvent il existe une augmentation du test HOMA (Homeostasis Assessment Test, calcul : glycémie multipliée par insuline divisée par 22,50) témoignant de l'insulinorésistance presque constamment observée.

Une échographie hépatique peut mettre en évidence un foie hyperéchogène, souvent qualifié de « brillant ». Ce critère échographique est surtout observé en cas de surcharge hépatique en graisse supérieure ou égale à 30 %.

IV. TRAITEMENT

Le traitement de l'hémochromatose génétique repose essentiellement sur les soustractions sanguines. Au niveau des mesures diététiques, un régime pauvre en fer n'est pas indiqué, mais par contre une consommation modérée d'alcool voire une abstinence complète en cas de fibrose sévère, est à conseiller. Éviter les prescriptions de fer ou de vitamine C (qui favorise l'absorption du fer).

Les soustractions sanguines (saignées) sont effectuées à la phase initiale à raison de 400 à 500 mL/semaine (à diminuer si le sujet est âgé et/ou a des antécédents vasculaires). Les saignées doivent être réalisées tous les 7 à 10 jours lors de la phase de déplétion pour éviter que les stocks de fer ne se reconstituent entre chaque saignée. Il faut faire boire au malade une quantité de liquide équivalente au volume soustrait. La tolérance est évaluée sur le plan clinique (tension artérielle, pouls), et hématologique (numération formule sanguine mensuelle).

CONNAISSANCES – HÉMOCHROMATOSE

Les saignées peuvent être effectuées à domicile après réalisation de 5 saignées en milieu hospitalier, à condition qu'un protocole soit écrit, que l'infirmière reste présente le temps de la saignée, que la gestion des déchets soit assurée, et qu'un médecin soit joignable si nécessaire.

Lors de la phase d'entretien les soustractions sanguines sont espacées progressivement à tous les mois puis tous les 3 mois, avec pour objectif de maintenir une ferritinémie inférieure ou égale à 50 µg/L. Il faut à ce moment-là veiller à éviter une carence en fer. La ferritinémie est à contrôler toutes les deux saignées et le taux d'hémoglobine dans les huit jours précédant la saignée. Il faut suspendre les saignées en cas d'hémoglobémie chutant en dessous de 11 g/100 mL.

L'érythropérèse peut être, rarement, une alternative : à l'aide d'un séparateur de cellules, soustraction d'un volume plus important d'hématies en une séance.

Les *chélateurs de fer* sont utilisés par voie veineuse (deferrioxamine) ou plus récemment par voie orale (deferiprone et deferasirox) pour le traitement des surcharges en fer associées à une anémie.

Le plus ancien est la deferrioxamine (*Desferal*). Elle présente 2 inconvénients : elle n'est pas absorbée par voie orale et sa demi-vie est très brève, ce qui nécessite une administration par voie parentérale prolongée. En outre, des effets secondaires peuvent survenir, à type de troubles visuels (cataracte, rétinopathie), de troubles auditifs et de facilitation des infections. Ces données expliquent la place grandissante des chélateurs oraux actuellement disponibles : deferiprone (*Ferriprox*) avec risque d'agranulocytose et deferasirox (*Exjade*). Les chélateurs sont essentiellement utilisés dans les surcharges secondaires aux maladies hématologiques. Ils ne sont envisageables dans l'hémochromatose génétique que dans les cas exceptionnels de contre-indication ou de non-faisabilité de la soustraction sanguine.

V. SURVEILLANCE

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire est à effectuer chez les malades ayant une cirrhose ou une fibrose sévère, lors du diagnostic. Le dépistage est effectué par échographie et dosage de l'alphafoetoprotéine tous les 6 mois. Il faut aussi chercher une hypertension portale justifiant un traitement bêta-bloquant préventif en cas de varices œsophagiennes importantes.

VI. PRONOSTIC

La survie des malades atteints d'hémochromatose génétique rejoint celle de la population générale, lorsque la désaturation est obtenue avant l'installation d'une cirrhose. En cas de cirrhose constituée, une amélioration clinique et biologique est souvent notée mais le risque de carcinome hépatocellulaire est présent, même après désaturation.

Points clés

- L'hémochromatose génétique est en rapport avec une mutation homozygote C282Y.
- Le conseil génétique nécessite information et consentement. Le dépistage familial concerne en particulier la fratrie.
- L'examen de dépistage est le coefficient de saturation de la transferrine qui est élevé.
- L'hyperferritinémie n'est pas synonyme de surcharge en fer et est souvent en rapport avec un syndrome métabolique.
- Les principales complications de l'HG sont hépatiques (cirrhose et carcinome hépatocellulaire) cardiaques, diabétiques, gonadiques et ostéo-articulaires.
- Le traitement repose sur les saignées.
- L'objectif du traitement est d'obtenir une ferritinémie de l'ordre de 50 ng/mL.

Pour en savoir plus

Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE1.
Site de l'HAS.

- Fer exporté au pôle basolatéral par la **ferroportine** (« porte du fer »)
- Fer pris en charge, au niveau sanguin, par la **transferrine** (« porte du fer »)

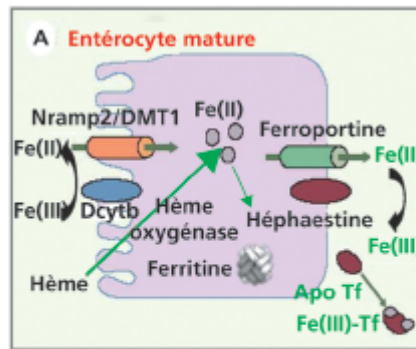


Fig. 22.1. Acquisition du fer par l'entérocyte et passage dans le sang.

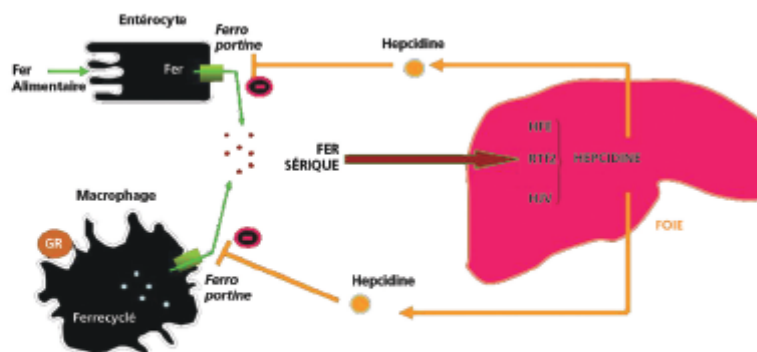


Fig. 22.2. Acquisition du fer par l'entérocyte et passage dans le sang.

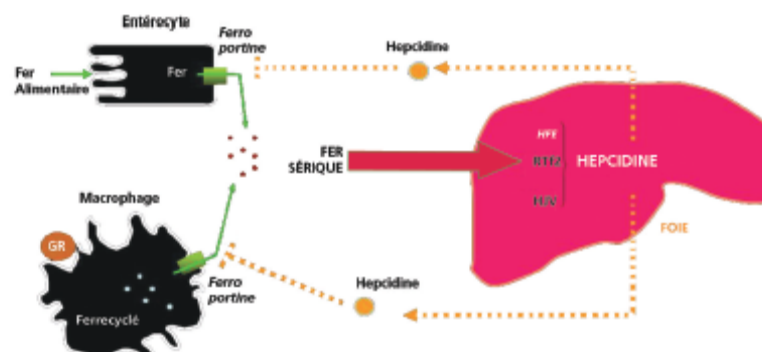


Fig. 22.3. Hémochromatose.